



(10) 授权公告号 CN 113423382 B

(45) 授权公告日 2024.10.29

(21) 申请号 202080012550.9

(22) 申请日 2020.02.18

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 113423382 A

(43) 申请公布日 2021.09.21

(30) 优先权数据

19382120.4 2019.02.19 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.08.04

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2020/054250 2020.02.18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/169611 EN 2020.08.27

(73) 专利权人 萨尔瓦特实验室股份有限公司

地址 西班牙埃斯普卢格斯德略夫雷加特

(72) 发明人 M·M·特拉兹·门多萨

J·萨纳古斯汀·阿奎卢

A·泰莱兹·莫利纳

M·I·德尔加多·加安

(74) 专利代理机构 北京市中伦律师事务所

11410

专利代理师 钟锦舜 赵嫦

(51) Int.Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/34 (2017.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/4174 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 101439002 A, 2009.05.27

EP 1712220 A1, 2006.10.18

审查员 鲁众阳

权利要求书1页 说明书17页

(54) 发明名称

单剂量包装的克霉唑液体组合物

(57) 摘要

本发明涉及一种单剂量包装单元,所述单元为吹填密封(BFS)容器,所述容器包含无菌药物或兽医液体组合物,所述组合物为溶液,其中:
a) 所述组合物包括治疗有效量的克霉唑或其药学或兽医学可接受的盐以及一种或多种药学或兽医学可接受的赋形剂或载体,并且b) 所述容器的容积为0.05至8mL,条件是相对于组合物总重量,所述组合物的水含量等于或低于4重量%。本发明还涉及一种次级包装,其包括一个或多个单剂量包装单元。

1. 一种单剂量包装单元,所述单元为吹填密封BFS容器,所述容器包含无菌药物的或兽医用的液体组合物,所述组合物为溶液,其中:

a) 所述组合物包括治疗有效量的克霉唑或其药学或兽医学可接受的盐以及增溶剂,所述增溶剂为聚乙二醇,其中克霉唑是所述组合物的单一活性成分,并且

b) 所述容器的容积为0.05mL至8mL,

条件是相对于组合物总重量,所述组合物的水含量等于或低于4重量%。

2. 根据权利要求1所述的单剂量包装单元,其中相对于组合物总体积,克霉唑的治疗有效量为0.1重量%至5重量%。

3. 根据权利要求1所述的单剂量包装单元,其中所述聚乙二醇选自自由以下组成的组: PEG 200、PEG 300、PEG 400、PEG 600及其混合物。

4. 根据权利要求1所述的单剂量包装单元,其中所述吹填密封BFS容器由选自自由以下组成的组的热塑性聚合物制成:聚乙烯PE、聚丙烯PP及其混合物。

5. 根据权利要求4所述的单剂量包装单元,其中所述热塑性聚合物为低密度聚乙烯LDPE。

6. 根据权利要求1所述的单剂量包装单元,所述单剂量包装单元为无菌的。

7. 根据权利要求1所述的单剂量包装单元,其中相对于组合物总重量,所述组合物的水含量等于或低于3重量%。

8. 根据权利要求1所述的单剂量包装单元,其中相对于组合物总体积,克霉唑的治疗有效量为0.1重量%至5重量%,并且所述吹填密封BFS容器由选自自由以下组成的组的热塑性聚合物制成:聚乙烯PE、聚丙烯PP及其混合物。

9. 根据权利要求8所述的单剂量包装单元,其中所述聚乙二醇选自自由以下组成的组: PEG 200、PEG 300、PEG 400、PEG 600及其混合物。

10. 根据权利要求9所述的单剂量包装单元,其中相对于组合物总重量,所述组合物的水含量等于或低于3重量%。

11. 根据权利要求10的单剂量包装单元,其中所述热塑性聚合物为低密度聚乙烯LDPE。

12. 一种次级包装,所述次级包装包括一个或多个如权利要求1-11中任一项所述的单剂量包装单元。

13. 根据权利要求12所述的次级包装,其中相对于气体总体积,所述次级包装内的氧气含量等于或低于10体积%。

14. 根据权利要求12所述的次级包装,其中相对于气体总体积,所述次级包装内的氧气含量等于或低于5体积%或等于或低于2体积%。

15. 根据权利要求12-14中任一项所述的次级包装,所述次级包装为铝箔复合外包装袋。

16. 根据权利要求12-14中任一项所述的次级包装,所述次级包装包括惰性气体。

17. 根据权利要求12-14中任一项所述的次级包装,其中所述次级包装内不存在气体。

单剂量包装的克霉唑液体组合物

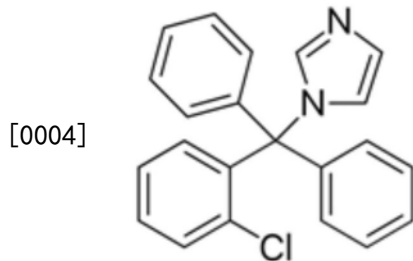
[0001] 本申请要求2019年2月19日提交的欧洲专利申请19382120.4的权益。

技术领域

[0002] 本发明属于医学和药物包装工业的领域。特别地,本发明涉及一种单剂量包装的液体药物或兽医用组合物,其包含克霉唑或其盐,更特别地,本发明涉及一种克霉唑组合物,其放置在单剂量吹填密封(BFS)容器中。

背景技术

[0003] 克霉唑为化合物1-[(2-氯苯基)二苯甲基]咪唑的国际非专利药品名称(International Nonproprietary Name;INN)。克霉唑的CAS登记号为23593-75-1,并且其化学结构显示如下:



[0005] 克霉唑显示出广谱抗真菌活性。其作用机制是基于对细胞膜产生所需的固醇(特别是麦角固醇)的生物合成的抑制,因此改变真菌细胞壁的渗透性,并最终导致细胞裂解。

[0006] 克霉唑为皮肤病学和妇科学中所使用的广为接受的药物。其可以多种制剂供使用,包括乳膏(例如,油和水乳剂)、片剂、胶囊、阴道栓剂、喷剂和溶液。

[0007] 在获批的液体制剂中,可以提到的有例如克霉唑在Macrogol 400中的1.0%w/v溶液,其被批准用于治疗由皮肤癣菌、酵母菌、霉菌和其他真菌所致的所有真菌性皮肤感染,并且特别适用于多毛皮肤和外耳(外耳炎)和中耳(耳真菌病)的真菌感染。这种克霉唑溶液容纳在20mL多剂量容器中,所述容器由具有滴管插入件和螺纹盖的高密度聚乙烯(HDPE)瓶制成。然而,这种溶液不是无菌的。

[0008] 已知,外耳炎可导致鼓膜穿孔。因此,出于安全原因,美国食品和药物管理局(FDA)要求在不完整的鼓膜中应用的耳用药物必须是灭菌的。

[0009] 在多剂量容器的情况下,诸如上文提到的容器,防止组合物在打开容器之后被污染的一个选项是在制剂中包括防腐剂。然而,众所周知,防腐剂可能具有刺激性和/或不被患者很好地耐受,特别是当将制剂应用于敏感性皮肤区域或粘膜时。

[0010] 与多剂量容器不同,单剂量容器所容纳的药物组合物的量旨在用于单剂量施用。一旦单剂量容器被打开,就不可重新密封。此外,在打开容器之后迅速使用药物这一事实保证了制剂在使用之前的无菌。因此,考虑到FDA要求,容纳无菌克霉唑滴耳液的单剂量容器为值得开发的选项。然而,目前尚没有容纳在一次性包装中以用于单次使用的基于克霉唑溶液的获批产品。

[0011] 本领域中已知若干灭菌技术。例如,可以通过将待灭菌的制剂暴露于高温(热灭菌)、电离辐射(辐射灭菌)、化学液体或气体(液体或气体灭菌)或通过过滤组合物(过滤灭菌)来实现无菌。传统的无菌加工允许通过在过程中单独地对容器、材料和设备进行灭菌来实现最终无菌的成品药,得到统一的经过灭菌的产品。在传统的无菌加工中,容器经过清洁和灭菌被供应至填充线,或在无菌填充线内被清洁和灭菌。在填充之前,将塑料容器洗涤、干燥、灭菌和冷却。无菌加工中使用的灭菌方法包括通过将溶液溶解于溶剂(诸如,注射用水(WFI))中,其中溶液穿过灭菌过滤器或膜,来对其进行过滤。过滤灭菌用于组分可溶且可能受到热的不利影响的情况。干热灭菌为另一种用于对热稳定且不溶解的组分进行灭菌的有效方法。辐照也可用于对一些组分进行灭菌。传统无菌加工,涉及填充打开的玻璃瓶或小瓶,要求制造商在关键的加工区域始终维持无菌条件。遗憾的是,过去数十年的大多数液体成品药污染均来自于传统无菌加工设施中产生的产物。内毒素为潜在的致热污染物,基本上与死亡的细菌细胞物质有关,可导致患者的严重反应,为无菌成品药的制造中认真考量的安全问题。

[0012] 另一方面,吹填密封(BFS)技术现在被包括FDA在内的各种医学监管机构广泛认为是药物组合物的无菌加工的优选形式。BFS技术是在机器内部的无菌封闭区域中进行的无人工干预的连续工艺,包括以下步骤:“形成”要容纳无菌药物组分的容器(例如,通过对模具吹气);将容器“填充”药物组分;以及将容器“密封”。因此,这项技术可用于无菌地制造无菌药物液体制剂。

[0013] US20090011045公开了药物组合物,特别是悬浮液,其含有在液体基本成分中的抗感染剂,等分在初级包装装置(特别是管)中,以用于仅一次施用。然而,此文章没有教导包装在吹填密封(BFS)容器中的单剂量组合物。此文章中公开的组合物还可含有抗真菌剂,诸如克霉唑,其通常以0.01重量%-10重量%的比例用于制剂中。水可以用作辅助物质。特别地,US20090011045公开水、甘油、丙二醇或聚乙二醇可以用作水性基本成分。可替换地,天然动物油或植物油、合成油和半合成油或脂肪可以用作油性基本成分。此外,悬浮液通常含有防腐剂和/或抗氧化剂,并且不是灭菌的。此外,此文章没有公开单剂量容器中所容纳的组合物的任何稳定性数据。

[0014] US20150297588公开无菌耳用制剂,其包含抗细菌剂和抗真菌剂(诸如克霉唑)。此文章中公开的制剂包含载体,例如矿物油,其含有增稠剂,如蜡。还公开了,将克霉唑在蜡和矿物油的混合物中热灭菌至121°C,持续1.5h,并且一旦已将制剂的各组分灭菌,便将它们在不无菌条件下混合并均匀化且添加至注射器中。根据US20150297588的发明人,仅需要施用一次浓稠的悬浮液来根除广泛的真菌和细菌感染以及同时发生的炎症。然而,此文章没有教导单剂量包装的组合物,并且更不必说包装在吹填密封(BFS)容器中的单剂量组合物。

[0015] 此外,US20150297588中描述的半固体制剂有若干缺点。首先,如该专利申请的发明人所承认的,病人的听力由于施用悬浮液而受到影响,并且他们需要在治疗之后5至7天内才恢复正常的听力。事实上,由于制剂在耳道中保留数天,有可能造成不希望的副作用,诸如疼痛、瘙痒和头晕。另外,如US20150297588的发明人所承认的,悬浮液不可以由患者自己施用,而是需要医生的干预。

[0016] 最后,US20150297588的发明人断定克霉唑没有显示出任何显著的降解。然而,热灭菌处理不仅可能影响活性成分的稳定性,还可能影响赋形剂的稳定性。就这一点而言,已

知例如,US20150297588中提到的组合物中所包含的增稠剂(诸如石蜡)以及在通过干热或辐射工艺灭菌期间可能不稳定的许多其他赋形剂必须在不超过40°C的温度下储存在密闭良好的容器中。因此,这些类型的赋形剂将不适于进行加热或辐射灭菌处理。

[0017] US20150297588中公开了,观察到制剂在室温下的分层或相分离。这可能提示,赋形剂的灭菌过程不足,或者体系本身在室温下不稳定。在任何情况下,明显的是,仅在低于20°C下灭菌的产品在市场推销该产品时具有明显的劣势。当相分离时,活性成分失去其均质性,并且当应用于耳道时,其将异质地分布,可能在一些区域中聚积或在其他区域中不存在。此外,US20150297588的发明人承认,对顶层和底层的分析指示,活性成分的含量不是均质的,并且在一些情况下,活性成分似乎一直沉淀在容器底部。提出的这些悬浮液因相分离而缺乏稳定性可能是在向耳腔施用悬浮液期间的一个问题,因为部分活性剂可能以固体形式保留在注射器中,从而导致功效的损失。

[0018] 因此,仍然需要开发出无菌单剂量包装的克霉唑液体制剂,从而克服现有技术的问题。

发明内容

[0019] 如上所述,考虑到对治疗可能影响鼓膜感染的耳用产品的无菌的规则要求,开发无菌单剂量包装的克霉唑液体组合物(特别是通过吹填密封(BFS)技术制备的组合物)特别有意义。

[0020] 吹填密封工艺的重要特征是,在水冷吹塑模具中由挤出的塑料或树脂直接无菌且无热原地模塑瓶或安瓿,伴随即刻无菌填充产品,接着在同一机器中,在无菌条件下,一步地气密封容器。这保证了工艺的高度可靠性以及产品的安全性。这项技术因非常低的颗粒物产生且对填充产品中性而为人所知。BFS技术的一个关键方面是其容器和安瓿的无热原模塑。已使用高水平的孢子和内毒素污染的聚合物颗粒进行了广泛的实验,证实了BFS挤出工艺的效力。典型的BFS挤出机已证明孢子污染率为0.000001%,并且内毒素为0.00001%,其目前为制造无菌溶液的最佳技术方法。

[0021] 通常,标准BFS工艺包括挤出将形成容器的聚合物或聚合物混合物或者对其进行初级包装、模塑、填充、密封和脱模的步骤。在BFS工艺中,产品接触路径用加压蒸汽灭菌以减少可能的污染,然后通过自动程序用无菌过滤的空气进行干燥。已经描述了用于对BFS系统进行灭菌的其他灭菌方法,诸如在空气和水蒸气(80%水分)存在下用二氧化氮气体进行灭菌。然而,这种方法由于其产生副产物而在工业上很少使用。

[0022] 当试图在上述标准工艺条件下制备单剂量包装的BFS组合物时,本发明人意外地观察到与克霉唑有关的杂质咪唑和(2-氯苯基)-二苯基甲醇的显著增加。克霉唑的这种降解完全出乎本发明人的意料,因为由相同聚合物材料制成并且容纳具有相同赋形剂的克霉唑液体组合物的多剂量容器没有遇到过稳定性问题(参见下文比较例2)。

[0023] 在不受理论约束的情况下,似乎当将多剂量容器的相同组合物放置在单剂量容器中时,出现某些意外地改变产品稳定性的特定状况。

[0024] 在进行目的在于解决这些单剂量BFS容器中的上述稳定性问题的开发计划之后,本发明人发现,当将单剂量包装的组合物放置在类似于惰性的条件下,特别是通过将单剂量包装内组合物的水含量控制在一定水平,组合物在储存期间是稳定的。这一解决方案让

本发明人感到惊讶。事实上,技术人员不会将水的存在视为限制,因为US20090011045或US20150297588中描述的克霉唑组合物可包含大量的水,并且因为市场上有基于水性乳液的克霉唑产品,它们很稳定。

[0025] 因此,本发明提供了一种安全的单剂量包装的克霉唑液体组合物,其为无菌、均质且稳定的且不存在可能造成不希望的副作用的防腐剂的。本发明的单剂量包装的组合物允许施用更精确的剂量。此举的优势在于可以减少用药差错并改善患者的依从性。此外,其允许卫生施用并且不需要由卫生专业人员施用。

[0026] 因此,本发明的一个方面涉及一种单剂量包装单元,所述单元为吹填密封(BFS)容器,所述容器包含药物或兽医用液体组合物,其中所述组合物包括治疗有效量的克霉唑或其药学或兽医学可接受的盐以及一种或多种药学或兽医学可接受的赋形剂或载体,条件是相对于组合物总重量,所述组合物的水含量等于或低于4重量%。特别地,液体组合物是无菌的和/或是溶液,和/或容器的容积为0.05至8mL。

[0027] 本发明的一个或多个BFS单剂量包装单元可包装在次级包装中。发明人发现,当将容纳无菌克霉唑液体组合物的单剂量BFS容器放置在次级包装中并控制此次级包装内的氧气含量时,组合物的稳定性更加得到改善。因此,本发明还涉及:一种次级包装,其包括一个或多个如先前所定义的单剂量包装;并且更特别地,一种次级包装,其中相对于气体总体积,次级包装内的氧气含量等于或低于10体积%。

具体实施方式

[0028] 除非另有说明,否则本申请中如本文所用的所有术语应以本领域已知的普通含义来理解。如在本申请中使用的某些术语的其他更具体的定义如下所述,并且旨在适用于整个说明书和权利要求书。

[0029] 如本文所用的术语“约”或“大约”是指规定值 $\pm 10\%$ 的值的范围。例如,表述“约10”或“大约10”包括 $10 \pm 10\%$,即从9至11。

[0030] 除非另外说明,否则本文提到的关于水含量的所有百分比都是以相对于组合物总重量的重量表示的。本文提到的关于组合物组分的百分比都是以相对于组合物总体积或总重量的重量表示,前提是组分的总量等于100%含量。关于氧气含量,按体积计,大气空气中此气体的体积百分比为20.946%或209.46ppmv。本文提到的关于氧气含量的所有百分比等地称为次级包装中所包括的空气或气体含量总体积的体积百分比。

[0031] 如上所述,本发明涉及一种单剂量包装单元,其为吹填密封(BFS)容器并且包含液体克霉唑组合物。

[0032] 出于本发明的目的,表述“单剂量包装的组合物”和“包含组合物的单剂量包装单元”是指将组合物放置在单剂量包装单元或容器中并旨在单次使用的事实。单剂量容器在打开之后不可重新密封。因此,它们是一次性的且不可重复使用。术语单剂量包装还可称为单剂量包装(monodose packaging)。“单剂量包装”还可称为初级包装。

[0033] 在一个实施方案中,任选地与上文或下文描述的各种实施方案的一个或多个特征组合,如上文所定义的单剂量包装单元是一次性的。

[0034] 如本文所用的术语“初级包装”是指与克霉唑液体组合物直接接触的包装。相比之下,术语“次级包装”是指不与克霉唑制剂直接接触但容纳初级包装的包装。

[0035] 术语“吹填密封(BFS)容器”是指通过BFS技术制备的容器。术语“BFS”是指以挤出熔融聚合物或树脂的聚合物颗粒开始而无需任何外部干预的工艺。然后,通过吹塑,例如通过使用无菌压缩空气,通过真空或两者,由聚合物颗粒形成容器。之后,将仍处于熔融状态并从顶部打开的成型容器例如通过从容器顶部进入的填充喷嘴填充克霉唑组合物。最后,将容器的顶部密封并冷却,得到气密容器。本发明的BFS容器由聚合物或聚合物混合物制成。

[0036] 本发明的BFS容器通常为小容器,容积通常为0.05至8mL。BFS容器可以有不同的形状。BFS容器的非限制性实例包括小瓶和安瓿。

[0037] 在一个实施方案中,任选地与上文或下文描述的各种实施方案的一个或多个特征组合,BFS容器的容积为0.05至8mL、更特别地0.05至5mL、甚至更特别地0.10至3mL并且甚至更特别地0.15至0.9mL。

[0038] 本发明的单剂量包装单元包含液体组合物,其包括治疗有效量的克霉唑或其药学或兽医学可接受的盐。

[0039] 出于本发明的目的,术语“液体组合物”是指不为固体形式且使用RVDV-III Ultra Brookfield流变仪在25°C下以10rpm主轴速度旋转5分钟之后测量的粘度等于或小于2000mPa·s,更特别地粘度为10mPa·s至1000mPa·s的任何克霉唑组合物。本发明的液体组合物可以是溶液。

[0040] 在一个实施方案中,任选地与上文或下文描述的各种实施方案的一个或多个特征组合,液体组合物为溶液,其中所有组分完全溶解,形成均质溶液。与其他异质液体组合物相比,这种剂型有利地提供改善的生物利用率。一般来讲,以悬浮液形式施用的产品的生物利用率低于该增溶产品。事实上,普遍认为,不溶性活性成分药物的增溶是配制人员改善其生物利用率的挑战之一,特别是在其中没有促进活性成分释放和吸收的消化过程的外用系统中。

[0041] 如本文所用的表述“治疗有效量”是指当施用时足以预防待解决疾病的发展或在一定程度上减轻其一种或多种症状的克霉唑的量。获得治疗效果的克霉唑的具体剂量可能因个别患者的具体情况而不同,尤其包括患者的体型、体重、年龄和性别、疾病的性质和阶段、疾病的侵占性以及施用途径。

[0042] 在一个实施方案中,任选地与上文或下文描述的各种实施方案的一个或多个特征组合,相对于组合物总体积,克霉唑的治疗有效量为0.1重量%至5重量%、更特别地0.5重量%至2.5重量%、甚至更特别地约1重量%。

[0043] 在一个实施方案中,任选地与上文或下文描述的各种实施方案的一个或多个特征组合,克霉唑是本发明组合物的单一活性成分。

[0044] 对可以使用的克霉唑盐的类型没有限制,只要当用于治疗目的时,盐为药学或兽医学可接受的即可。术语“药学或兽医学可接受的盐”涵盖常用的盐。克霉唑药学可接受的盐的制备可以通过本领域已知的方法进行。克霉唑及其盐类在一些物理特性上可能不同,但对于本发明的目的来说,它们是等同的。克霉唑的药学或兽医学可接受的盐的非限制性实例包括有机或无机酸的盐,该有机或无机酸诸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、琥珀酸、草酸、苹果酸、己二酸、二羟基苯甲酸(例如,2,5-二羟基苯甲酸)、三羟基苯甲酸(例如,2,4,6-三羟基苯甲酸)、香豆酸(例如,对香豆酸)、咖啡酸、马来酸和辛二酸等。

[0045] 克霉唑的结晶形式也涵盖在本发明的制剂中。克霉唑的结晶形式可呈游离溶剂化形式或呈溶剂化物(例如,水合物)的形式存在,并且旨在这两种形式都在本发明的范围内。溶剂化方法在本领域中是通常已知的。一般来说,出于本发明的目的,具有药学或兽医学可接受的溶剂(诸如,水、乙醇等)的溶剂化形式等同于未溶剂化形式。克霉唑与药学或兽医学可接受的共形成体(coformer)的共晶体也涵盖在本发明的制剂中,并且出于本发明的目的,等同于克霉唑或其盐。共晶体的非限制性实例包括与羧酸共形成体的共晶体,诸如像克霉唑-己二酸共晶体(1:0.5)和克霉唑-辛二酸共晶体(1:0.5)。

[0046] 本发明的液体组合物可以是灭菌的。灭菌是去除或去活药物组合物中存在的所有形式的生命和其他生物剂的过程。术语“无菌或灭菌的”组合物在本文可互换使用并且指不存在微生物和/或真菌污染的组合物,特别是为了符合USP 41<71>无菌测试(无微生物生长的证据)。出于本发明的目的,无菌意指不存在活的微生物,如通过无菌保证水平(SAL)等于或小于 10^{-6} 所定义。给定灭菌工艺的无菌保证水平SAL表述为微生物(细菌、酵母菌和霉菌)在暴露于此工艺之后在产品项目中存活概率。例如,SAL 10^{-6} 表示在最终产品的 1×10^6 个灭菌的项目中不多于1个非无菌项目的概率。

[0047] 虽然可以使用不同的灭菌方法,但过滤灭菌法的优势在于,不对含有克霉唑和赋形剂和/或载体的组合物进行加热或辐照,因此限制了与高温或辐照有关的任何可能的降解。值得注意的是,加热或辐射方法破坏了微生物,但被破坏的碎片仍保留在最终产品内。过滤灭菌移除溶液中的微生物和其他外来的生物副产物。在此类过程中,待灭菌的组合物通过膜过滤器过滤,该膜过滤器例如由混合纤维素酯的均质聚合物、聚偏二氟乙烯或聚四氟乙烯等制成,其孔径范围为0.1至0.22 μm 。过滤灭菌被认为是去除内毒素的最可靠方法,内毒素为潜在的致热污染物,基本上来自死亡的细菌细胞物质。此外,广泛的实验证实了甚至在消除孢子和内毒素污染方面通过灭菌过程的灭菌效力,与其他旧的常规灭菌过程相比,具有明显的优势。

[0048] 在一个实施方案中,任选地与上文或下文描述的各种实施方案的一个或多个特征组合,液体组合物是无菌组合物,更特别地过滤灭菌的组合物。更特别地,本发明的无菌组合物可通过包括过滤组合物的灭菌步骤的过程获得,更特别地,使用一个或多个灭菌过滤器,并且甚至更特别地,孔径约为0.22 μm 的聚偏二氟乙烯(PVDF)膜过滤器。

[0049] 在一个实施方案中,任选地与上文或下文描述的各种实施方案的一个或多个特征组合,本发明涉及一种单剂量包装单元,其为吹填密封(BFS)容器,所述容器包含无菌药物或兽医液体组合物,所述组合物为溶液,其中:

[0050] a) 所述组合物包括治疗有效量的克霉唑或其药学或兽医学可接受的盐以及一种或多种药学或兽医学可接受的赋形剂或载体,并且

[0051] b) 所述容器的容积为0.05至8mL,

[0052] 条件是相对于组合物总重量,所述组合物的水含量等于或低于4重量%。

[0053] 本发明的单剂量的包装组合物包含克霉唑或其盐以及一种或多种药学或兽医学可接受的赋形剂或载体。

[0054] 表述“药学或兽医学可接受的赋形剂或载体”是指药学或兽医学可接受的材料、组合物或媒介物。每种组分在可与药物或兽医组合物的其他成分相容的意义上必须是药学和兽医学可接受的。它们还必须适于用于接触人类和动物的组织或器官,而不产生不当的

毒性、刺激、过敏反应、免疫原性或其他问题或并发症,与合理的益处/风险比例相当。

[0055] 适当的赋形剂和/或载体及其量,可以由本领域技术人员根据所制备制剂的类型容易地确定。

[0056] 本发明的组合物适于耳部施用。因此,在一个实施方案中,任选地与上文或下文描述的各种实施方案的一个或多个特征组合,液体组合物为施用于耳道,特别地外耳和/或中耳的耳用制剂。本发明的单剂量包装的液体组合物的优势在于其不影响听觉能力。

[0057] 本发明的单剂量包装的组合物可用于治疗由皮肤癣菌、酵母菌、霉菌和其他真菌引起的所有真菌性皮肤感染,并且特别适用于外耳(外耳炎)和中耳(耳炎)的真菌感染。

[0058] 在一个实施方案中,任选地与上文或下文描述的各种实施方案的一个或多个特征组合,液体组合物包含增溶剂。

[0059] 出于本发明的目的,术语“增溶剂”是指能够增溶克霉唑或其盐,从而形成均质溶液的试剂或试剂的组合。增溶剂的实例包括但不限于油、(C₄-C₂₈)脂肪酸的(C₁-C₁₈)烷基酯、甘油酯和多元醇。

[0060] 如本文所用的术语“油”是指一类广泛的物质,通常在室温(20-25°C)下为油质、粘性且液体的,可以来自动物、矿物、植物或合成来源。油的实例包括但不限于液体石蜡、轻质液体石蜡、摩洛哥坚果油、玉米油、棕榈油、椰子油、棉子油、花生油、菜籽油、葵花籽油、芝麻油、豆油、红花油、杏仁油、蓖麻油和橄榄油。

[0061] 本文所用的术语“(C₄-C₂₈)脂肪酸”是指具有长脂族链的羧酸,其为直链或支链、饱和或不饱和的并含有4至28个碳原子。脂肪酸的实例包括但不限于硬脂酸、蜡酸、异硬脂酸、棕榈酸、油酸、亚油酸、肉豆蔻酸、山嵛酸、花生酸、褐煤酸、癸酸、辛酸和月桂酸。

[0062] 本文所用的术语“烷基”是指含有本说明书中指定的碳原子数的饱和、支链或直链烷基链。

[0063] (C₄-C₂₈)脂肪酸的(C₁-C₁₈)烷基酯的实例包括但不限于油酸乙酯、油酸癸酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、异硬脂酸异丙酯、异硬脂酸异硬脂醇酯和乳酸肉豆蔻酯。

[0064] 如本文所用的术语“甘油酯”是指由甘油和(C₄-C₂₈)脂肪酸形成的酯。根据被酯化的甘油的羟基官能团的数量,将甘油酯分类为:单甘油酯,包括1-单酰基甘油和2-单酰基甘油;双甘油酯,包括1,2-二酰基甘油和1,3-二酰基甘油;和三甘油酯,包括中链三甘油酯。如本文所用的术语“中链三甘油酯”是指甘油和(C₆-C₁₂)脂肪酸的三酯,其中三个脂肪酸残基中的每一个都可以是相同或不同的。

[0065] 中链脂肪酸的实例包括但不限于辛酸三甘油酯、辛酸/癸酸三甘油酯、己酸三甘油酯、癸酸三甘油酯、月桂酸三甘油酯、月桂酸/辛酸/癸酸三甘油酯等。

[0066] 如本文所用的术语“多元醇”是指含有2至6个羟基的醇。多元醇的实例包括但不限于乙二醇、二乙二醇、三乙二醇、聚乙二醇、丙二醇、二丙二醇、聚丙二醇、丁二醇、甘油、二甘油和聚甘油。

[0067] 如本文所用的术语“聚乙二醇(PEG)”也被称为聚乙二醇(macrogol),并且具有通式HO-(CH₂-CH₂-O)_n-H,其中n为4至25。PEG也可与数字后缀一起指定,数字后缀表示PEG的平均分子量。如本发明中使用的PEG的平均分子量为150至1050道尔顿、更特别地150至550道尔顿。PEG的实例包括但不限于PEG 200、PEG 300、PEG 400和PEG 600及其混合物。

[0068] 在一个实施方案中,任选地与上文或下文描述的各种实施方案的一个或多个特征

组合,增溶剂选自由以下组成的组:油、(C₄-C₂₈) 脂肪酸的 (C₁-C₁₈) 烷基酯、甘油酯、多元醇及其混合物。更特别地,增溶剂选自由以下组成的组:液体石蜡、轻质液体石蜡、摩洛哥坚果油、玉米油、棕榈油、椰子油、棉子油、花生油、菜籽油、葵花籽油、芝麻油、豆油、红花油、杏仁油、蓖麻油、橄榄油、油酸乙酯、油酸癸酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、异硬脂酸异丙酯、异硬脂酸异硬脂醇酯、乳酸肉豆蔻酯、辛酸三甘油酯、辛酸/癸酸三甘油酯、己酸三甘油酯、癸酸三甘油酯、月桂酸三甘油酯、月桂酸/辛酸/癸酸三甘油酯、乙二醇、二乙二醇、三乙二醇、聚乙二醇、丙二醇、二丙二醇、聚丙二醇、丁二醇、甘油、二甘油、聚甘油及其混合物。甚至更特别地,增溶剂选自由以下组成的组:液体石蜡、肉豆蔻酸异丙酯、癸酸/辛酸三甘油酯、蓖麻油或聚乙二醇,并且甚至更特别地,选自由聚乙二醇诸如PEG 200、PEG 300、PEG 400、PEG 600及其混合物组成的组。

[0069] 在另一个实施方案中,任选地与上文或下文描述的各种实施方案的一个或多个特征组合,本发明的液体组合物由克霉唑或其盐和增溶剂组成,如上文所定义。

[0070] 可替换地,本发明的液体组合物可包含另外的赋形剂,诸如表面活性剂、乳化剂、增稠剂、着色剂、矫味剂等。

[0071] 如前所述,本发明的BFS容器由聚合物或可吹塑树脂制成。在一个实施方案中,任选地与上文或下文描述的各种实施方案的一个或多个特征组合,吹填密封(BFS)容器由聚合物,更特别地热塑性聚合物或热塑性聚合物的混合物制成。

[0072] 在一个实施方案中,任选地与上文或下文描述的各种实施方案的一个或多个特征组合,单剂量包装单元可通过以下工艺获得,所述工艺包括:吹塑聚合物或聚合物混合物,特别地热塑性聚合物或热塑性聚合物的混合物,以形成容器;用水含量等于或低于4重量%的组合物填充容器;以及将容器密封,其中工艺的所有步骤在单一机器(BFS机器)中进行。

[0073] 出于本发明的目的,术语“热塑性聚合物”是指在加热时变成液体或变得更具液体性或粘性更低并且可以例如通过施加热和压力来模塑成特定形状的聚合物。热塑性聚合物的实例包括但不限于聚乙烯(PE)、聚丙烯(PP)、聚丁烯、聚氯乙烯(PVC)、聚苯乙烯(PS)、聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、这些物质的组合和共聚物。可以使用不同类型的聚乙烯,包括低密度聚乙烯(LDPE)(密度:0.910至0.940g/cm³)和高密度聚乙烯(HDPE)(密度:0.930-0.970g/cm³)。

[0074] 在一个实施方案中,任选地与上文或下文描述的各种实施方案的一个或多个特征组合,热塑性聚合物选自由聚乙烯(PE)、聚丙烯(PP)、聚丁烯、聚氯乙烯(PVC)、聚苯乙烯(PS)、聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、这些物质的组合和共聚物组成的组;更特别地,选自由聚乙烯(PE)、LDPE、HDPE、聚丙烯(PP)及其共聚物和混合物组成的组;甚至更特别地,选自由聚乙烯(PE)、LDPE、HDPE及其混合物组成的组。

[0075] 在一个实施方案中,任选地与上文或下文描述的各种实施方案的一个或多个特征组合,单剂量包装单元是气密的。

[0076] 在一个实施方案中,任选地与上文或下文描述的各种实施方案的一个或多个特征组合,单剂量包装单元可通过工艺获得,所述工艺包括用蒸汽,特别地加压蒸汽,对用于填充容器的路径(即,产品接触路径)进行灭菌的步骤。

[0077] 在一个实施方案中,任选地与上文或下文描述的各种实施方案的一个或多个特征组合,如上文所定义的单剂量包装单元可通过包括以下步骤的工艺获得:

[0078] i) 在接收器中提供克霉唑药物或兽医用液体组合物,特别地呈溶液的形式,
[0079] ii) 用蒸汽对组合物通过其循环的BFS机器的路径进行灭菌,
[0080] iii) 对聚合物或聚合物混合物,特别地热塑性聚合物或热塑性聚合物的混合物进行吹塑,以形成容器,特别地容积为0.05至8mL,
[0081] iv) 选择步骤i)的组合物,使得相对于组合物总重量,来源于步骤ii)的水的含量等于或低于4重量%,特别地为0.001重量%至4重量%,
[0082] v) 用步骤iv)的组合物通过步骤ii)的灭菌的路径填充步骤iii)中形成的容器,以及

[0083] vi) 密封容器,

[0084] 其中,工艺步骤ii)至vi)在单一机器(BFS机器)中进行。

[0085] 在一个实施方案中,任选地与上文或下文描述的各种实施方案的一个或多个特征组合,通过过滤;更特别地,通过使用一个或多个灭菌过滤器;并且甚至更特别地,通过使用一个或多个孔径约0.22 μm 的聚偏二氟乙烯(PVDF)膜过滤器对步骤i)的组合物进行灭菌。

[0086] 在一个实施方案中,任选地与上文或下文描述的各种实施方案的一个或多个特征组合,通过使步骤i)的液体组合物通过步骤ii)的灭菌的路径循环以及丢弃组合物,直至相对于组合物总重量,其水含量等于或低于4重量%,特别地为0.001重量%至4重量%,来进行步骤iv)。待丢弃的组合物的量取决于给定批次中组合物的体积。技术人员可以通过以下来容易地确定此类体积:丢弃第一体积;通过Karl Fischer测量容器中所得组合物的水含量;以及如果水含量高于4重量%,则丢弃更多组合物,直至实现所需水含量。

[0087] 如上所述,为了实现所需储存稳定性,必须控制单剂量包装内组合物的水含量,使得相对于组合物总重量,其等于或低于4重量%。

[0088] 表述“稳定”组合物是指组合物随时间推移不显示显著降解产物的事实。更特别地,意指相对于按重量计标记量的克霉唑,克霉唑的降解杂质,特别地咪唑和(2-氯苯基)-二苯基甲醇的含量等于或低于0.5重量%,并且当将组合物放置在加速储存条件(40 $^{\circ}\text{C}$, < 25%相对湿度(RH))下至少1个月,更佳2个月的时间时,相对于按重量计标记量的克霉唑,降解产物的总含量不超过2.0重量%。克霉唑的标记量为克霉唑相对于组合物总重量的重量的量。当在室温(20-25 $^{\circ}\text{C}$)下储存较长时间时,本发明的组合物也是稳定的。基于USP 41中所述的分析方法(专题论文‘克霉唑外用溶液(Clotrimazole Topical Solution)’),可通过使用高效液相色谱-紫外检测(HPLC-UV)测量稳定性。

[0089] 特别地,根据此专题论文,可以通过以下公式计算样品溶液的部分中标记量的克霉唑的百分比:

[0090] 结果 = $(r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times 100$

[0091] 其中:

[0092] r_u = 样品溶液中克霉唑的峰值响应

[0093] r_s = 标准溶液中克霉唑的峰值响应

[0094] C_s = 标准溶液中克霉唑的浓度(mg/mL)

[0095] C_u = 样品溶液中克霉唑的标称浓度(mg/mL)

[0096] 在上述公式中,标准溶液和样品溶液是以在乙腈:水50:50中的0.2mg/ml克霉唑制备的。

[0097] 可以通过以下公式计算样品溶液的部分中标记量的咪唑和(2-氯苯基)二苯基甲醇(克霉唑相关化合物A)的百分比:

$$[0098] \text{ 结果} = (r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times 100$$

[0099] 其中:

[0100] r_u = 样品溶液中克霉唑相关化合物A或咪唑的峰值响应

[0101] r_s = 标准溶液中克霉唑相关化合物A或咪唑的峰值响应

[0102] C_s = 标准溶液中克霉唑相关化合物A或咪唑的浓度(mg/mL)

[0103] C_u = 样品溶液中克霉唑的标称浓度(mg/mL)

[0104] 在上述公式中,标准溶液对应于在乙腈:水50:50中含有0.2mg/mL的克霉唑以及各0.001mg/mL的咪唑和克霉唑相关化合物A的溶液。

[0105] 可以通过以下公式计算样品溶液的部分中任何未指定杂质的百分比:

$$[0106] \text{ 结果} = (r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times 100$$

[0107] 其中:

[0108] r_u = 样品溶液中任何未指定杂质的峰值响应

[0109] r_s = 标准溶液中克霉唑的峰值响应

[0110] C_s = 标准溶液中克霉唑的浓度(mg/mL)

[0111] C_u = 样品溶液中克霉唑的标称浓度(mg/mL)

[0112] 在上述公式中,标准溶液对应于在乙腈:水50:50中含有0.2mg/mL的克霉唑以及各0.001mg/mL的咪唑和克霉唑相关化合物A的溶液。

[0113] 将总杂质计算为各个杂质的总和。

[0114] 在一个实施方案中,任选地与上文或下文描述的各种实施方案的一个或多个特征组合,相对于按重量计标记量的克霉唑,组合物中咪唑的含量等于或低于0.5重量%。更特别地,将组合物在40°C、<25%RH下2个月时间内,或在室温下30个月时间内储存之后,相对于按重量计标记量的克霉唑,组合物中咪唑的含量等于或低于0.5重量%。

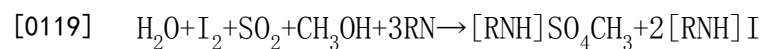
[0115] 在一个实施方案中,任选地与上文或下文描述的各种实施方案的一个或多个特征组合,相对于按重量计标记量的克霉唑,组合物中(2-氯苯基)-二苯基甲醇的含量等于或低于0.5重量%。更特别地,将组合物在40°C、<25%RH下2个月时间内,或在室温下30个月时间内储存之后,相对于按重量计标记量的克霉唑,组合物中(2-氯苯基)-二苯基甲醇的含量等于或低于0.5重量%。

[0116] 在一个实施方案中,任选地与上文或下文描述的各种实施方案的一个或多个特征组合,相对于组合物总重量,组合物的水含量等于或低于3.5重量%、等于或低于3重量%、等于或低于2.5重量%、等于或低于2重量%、等于或低于1.5重量%、等于或低于1重量%、等于或低于0.5重量%、等于或低于0.2重量%、等于或低于0.1重量%、等于或低于0.05重量%、等于或低于0.01重量%、等于或低于0.005重量%或等于或低于0.001重量%。在另一个实施方案中,任选地与上文或下文描述的各种实施方案的一个或多个特征组合,组合物中存在水,且相对于组合物总重量,其含量等于或低于3.5重量%、等于或低于3重量%、等于或低于2.5重量%、等于或低于2重量%、等于或低于1.5重量%、等于或低于1重量%、等于或低于0.5重量%、等于或低于0.2重量%、等于或低于0.1重量%、等于或低于0.05重量%、等于或低于0.01重量%、等于或低于0.005重量%或等于或低于0.001重量%。在另一

个实施方案中,任选地与上文或下文描述的各种实施方案的一个或多个特征组合,相对于组合物总重量,组合物的水含量为0.001重量%至4重量%、0.001重量%至3.5重量%、0.001重量%至3重量%、0.001重量%至2.5重量%、0.001重量%至2重量%、0.001重量%至1.5重量%、0.001重量%至1重量%、0.001重量%至0.5重量%、0.001重量%至0.2重量%、0.001重量%至0.1重量%、0.001重量%至0.005重量%、0.01重量%至4重量%、0.01重量%至3.5重量%、0.01重量%至3重量%、0.01重量%至2.5重量%、0.01重量%至2重量%、0.01重量%至1.5重量%、0.01重量%至1重量%、0.01重量%至0.5重量%、0.01重量%至0.2重量%、0.01重量%至0.1重量%或0.01重量%至0.05重量%。

[0117] 可通过Karl Fischer,特别地通过USP 41<921>水测定的方法(方法I)测量组合物的水含量。例如,可以使用Karl Fischer滴定计V20/V30(Mettler Toledo)。

[0118] 水的滴定测定是基于根据以下反应,在与氢离子反应的缓冲液存在下,水与二氧化硫和碘的无水溶液的定量反应:



[0120] 在Karl Fischer (KF) 体积测定中,通常将含有碘的滴定剂添加到含有水的样品中,直到水被完全置换,并且可以在滴定溶液中检测到游离的碘。使用双电量测定(bivoltametric)指示来记录滴定终点。

[0121] 还形成本发明的一部分的是一种包装在吹填密封(BFS)容器中的单剂量药物或兽医液体组合物,其中所述组合物包括治疗有效量的克霉唑或其药学或兽医学可接受的盐以及一种或多种药学或兽医学可接受的赋形剂或载体,条件是相对于组合物总重量,所述组合物的水含量等于或低于4重量%。

[0122] 上文针对单剂量包装的组合物所述的所有实施方案还适用于单剂量包装单元,且反之亦然。

[0123] 本发明还涉及一种次级包装,其包括一个或多个如先前所定义的单剂量包装单元。

[0124] 通常,次级包装可包括1至30个单剂量包装单元(BFS容器)。因此,在一个实施方案中,任选地与上文或下文描述的各种实施方案的一个或多个特征组合,本发明的次级包装包括1至30个单剂量包装单元(BFS容器)。

[0125] 如上所述,当次级包装内的氧气含量得到控制时,液体组合物的稳定性更加改善。因此,在一个实施方案中,任选地与上文或下文描述的各种实施方案的一个或多个特征组合,相对于气体含量总体积,次级包装内的氧气含量等于或低于10体积%。

[0126] 在另一个实施方案中,任选地与上文或下文描述的各种实施方案的一个或多个特征组合,相对于气体含量总体积,次级包装内的氧气含量等于或低于9体积%、等于或低于8体积%、等于或低于7体积%、等于或低于6体积%、等于或低于5体积%、等于或低于4体积%、等于或低于3体积%、等于或低于2体积%、等于或低于1体积%、等于或低于0.5体积%、等于或低于0.1体积%或等于0.0体积%。

[0127] 在另一个实施方案中,任选地与上文或下文描述的各种实施方案的一个或多个特征组合,相对于气体含量总体积,次级包装内的氧气含量为0.0至10体积%、0.0至9体积%、0.0至8体积%、0.0至7体积%、0.0至6体积%、0.0至5体积%、0.0至4体积%、0.0至3体积%、0.0至2体积%、0.0至1体积%、0.0至0.5体积%或0.0至0.1体积%。

[0128] 可以使用不同方法来测量次级包装内的氧气含量,包括:原电池传感器(电化学电池)和极谱传感器,其基于氧气与电极的电化学反应以产生电流;和光学传感器,其使用光纤和荧光法经由光谱法测量氧气。例如,可以通过电化学电池(诸如用于分析食品和药物包装中改性气氛的手持式顶空气体分析仪OXYBABY®)测量次级包装内的氧气含量。

[0129] 如本文所用的表述“气体总体积”是指次级包装内气体的总体积。

[0130] 次级包装可以由铝箔和/或塑料膜(聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、聚乙烯(PE)、聚丙烯(PP)、乙二醇改性聚对苯二甲酸乙二醇酯(PETG)、非结晶聚对苯二甲酸乙二醇酯(APET)、聚氯乙烯(PVC))和/或纸和/或粘合箔和/或树脂的复合物制成。次级包装的非限制性实例包括材料PET/粘合剂/铝/粘合剂/PE、纸/粘合剂/铝、铝/粘合剂、纸/粘合剂/铝/PE、纸/粘合剂/PE/粘合剂/铝等。

[0131] 因此,在一个实施方案中,任选地与上文或下文描述的各种实施方案的一个或多个特征组合,次级包装为铝箔复合外包装袋。

[0132] 控制单剂量包装内氧气含量的一种选项是用惰性气体来填充它。可出于本发明的目的使用的惰性气体的非限制性实例包括氮气、氩气、氦气和二氧化碳。因此,在另一个实施方案中,任选地与上文或下文描述的各种实施方案的一个或多个特征组合,容纳BFS容器的次级包装包括惰性气体,更特别地,惰性气体选自氮气、氩气、氦气和二氧化碳及其组合组成的组。

[0133] 可替换地,可以通过在次级包装中应用真空或其他制药程序来去除氧气含量。因此,在一个实施方案中,任选地与上文或下文描述的各种实施方案的一个或多个特征组合,次级包装内不存在氧气。在另一个实施方案中,任选地与上文或下文描述的各种实施方案的一个或多个特征组合,次级包装内不存在气体。

[0134] 术语“可获得”在本文用于通过其制备工艺来定义容器。出于本发明的目的,表述“可获得”、“获得”和类似的等同表述可以互换使用,并且在任何情况下,表述“可获得”都涵盖表述“获得”。

[0135] 在整个说明书和权利要求书中,词语“包括”和该词语的变体并不旨在排除其他技术特征、添加剂、组分或步骤。此外,词语“包括”涵盖“由……组成”的情况。本发明的其他目的、优点和特征对于本领域的技术人员来说,在检查说明书后将变得明显,或者可以通过本发明的实践来学习。通过举例的方式提供以下实施例,并且它们不意图限制本发明。此外,本发明涵盖本文描述的特定和优选实施例的所有可能的组合。

[0136] 实施例

[0137] 实施例1-单剂量包装的克霉唑的PEG溶液(水含量1.2%)

[0138] 式1:

成分	% (w/v)
克霉唑	1%
聚乙二醇400 (PEG-400)	适量100%

[0140] 制造工艺:

[0141] 此实施例的单剂量包装的克霉唑溶液是在BFS设备Rommelag bp321M中获得的。首先,在 $40 \pm 15^\circ\text{C}$ 下制备活性成分在PEG 400中的溶液。为了对溶液进行灭菌,使用了两个灭

菌过滤器(聚偏二氟乙烯(PVDF)膜过滤器,孔径0.22 μ m)。使用前检查这些过滤器的完整性,并在70 $^{\circ}$ C下干燥至少5小时。另一方面,用蒸气对存放罐进行灭菌,并且在灭菌之后去除残余水。克霉唑PEG溶液通过第一干燥的过滤器进行过滤。丢弃第一容积过滤的溶液,以最小化溶液中可能存在的来自过滤器水之后,将过滤的溶液引入第一存放罐中。在开始BFS工艺之前,检查室内空气中的微生物计数。在整个工艺期间,还对无菌BFS柜区的计数进行了监测。将LDPE的粒料(Lyondellbasell Purell PE 1840H)装载至BFS料斗中。将第二灭菌过滤器装载至BFS设备中。BFS设备用水蒸气进行灭菌。然后,使灭菌的空气穿过BFS设备,以在灭菌之后干燥产品管线路径。将产品过滤并转移至BFS设备的缓冲罐中。同样,丢弃可能含有残余水的第一容积过滤的溶液(1-10L之间)。相对于组合物总重量,产品的水含量(通过Karl Fischer USP 41<921>(方法I,仪器Volumetric Karl Fischer Titrator Mettler Toledo V20S)测量)为1.2%。通过将0.2mL溶液投配到热成型的LDPE小瓶中进行BFS填充工艺,所述小瓶的总体积容量为0.7mL。用次级包装(铝箔复合外包装袋,Constantia Flexibles)完成包装工艺。没有对次级包装内的氧气含量进行控制。

[0142] 实施例2-单剂量包装的克霉唑PEG溶液(水含量0.8%,氧气含量<10%)

[0143] 式1:

成分	% (w/v)
克霉唑	1%
聚乙二醇400 (PEG-400)	适量100%

[0145] 制造工艺:

[0146] 如实施例1中所述制备实施例2的单剂量包装的克霉唑溶液,除了以下事实,即在密封次级包装(铝箔复合外包装袋)期间使用氮气流。相对于组合物总重量,产品的水含量(通过Karl Fischer USP 41<921>(方法I,仪器Volumetric Karl Fischer Titrator Mettler Toledo V20S)测量)为0.8%,并且相对于次级包装内气体含量总体积,次级包装内的氧气含量(通过顶空气体分析仪OXYBABY[®]测量)低于10体积%。

[0147] 比较例1-单剂量包装的克霉唑PEG溶液(水含量5.2% (F1批次SVT12)和5.6% (F1批次SVT13))

[0148] 式1:

成分	% (w/v)
克霉唑	1%
聚乙二醇400 (PEG-400)	适量100%

[0150] 制造工艺:

[0151] 如实施例1中所述制备两批,除了以下事实,即在通过过滤器过滤溶液之后,未丢弃过滤的溶液。相对于组合物总重量,产品的水含量(通过Karl Fischer USP 41<921>(方法I,仪器Volumetric Karl Fischer Titrator Mettler Toledo V20S)测量)为5.2% (F1批次SVT12)和5.6% (F1批次SVT13)。

[0152] 比较例2-多剂量包装的克霉唑PEG溶液

[0153] 式1:

成分	% (w/v)

克霉唑	1%
聚乙二醇400	适量100%

[0155] 制造工艺:

[0156] 在40°C±15°C下,在搅拌下将活性成分溶解于PEG 400中,直至获得透明溶液。根据常规的制药工艺,用克霉唑溶液填充总体积容量10mL的LDPE瓶。

[0157] 稳定性测定

[0158] 在40°C/<25%RH的储存条件下2个月的时间测试上文所述的克霉唑组合物的稳定性(在0、1和2个月时分析样品)。在设备Agilent 1100系列中,通过USP 41中所述的HPLC方法(专题论文‘克霉唑外用溶液’)测量化学稳定性。另外在室温下储存30个月之后分析了比较例1的克霉唑组合物。获得的结果显示于下表中:

[0159] 表1-实施例1单剂量包装的组合物(水含量1.2%)

组分	可接受的标准	稳定性(40°C, <25% RH)		
		初始	1个月	2个月
克霉唑	90.0-115.0%	99.2	96.9	95.7
咪唑	≤ 0.50%	<0.05	0.14	0.48
(2-氯苯基)二苯基甲醇	≤ 0.50%	<0.05	0.19	0.39
总降解产物	≤ 2.0%	<0.05	0.40	1.2

[0161] 表2-实施例2单剂量包装的组合物(水含量0.8%并且氧气含量<10%)

组分	可接受的标准	稳定性(40°C, <25% RH)		
		初始	1个月	2个月
克霉唑	90.0-115.0%	98.8	99.2	100.2
咪唑	≤ 0.50%	<0.05	0.09	0.13
(2-氯苯基)二苯基甲醇	≤ 0.50%	<0.05	0.09	0.08
总降解产物	≤ 2.0%	<0.05	0.24	0.21

[0163] 表3-比较例1单剂量包装的组合物(水含量5.2%(F1批次SVT12)和5.6%(F1批次SVT13))

	组分	可接受的标准	室温 30 个月的稳定性	
			F1 批次 SVT12	F1 批次 SVT13
[0164]	克霉唑	90.0-115.0%	< 80%	< 80%
	咪唑	≤ 0.50%	> 10%	> 10%
	(2-氯苯基)二苯基甲醇	≤ 0.50%	> 10%	> 10%
	总降解产物	≤ 2.0%	> 20%	> 20%

[0165] 表4-比较例1单剂量包装的组合物(水含量5.2% (F1批次SVT12)和5.6% (F1批次SVT13))

	组分	可接受的标准	稳定性 (40°C, <25% RH), 2 个月	
			F1 批次 SVT12	F1 批次 SVT13
[0166]	克霉唑	90.0-115.0%	92.8%	92.8%
	咪唑	≤ 0.50%	1.4%	1.4%
	(2-氯苯基)二苯基甲醇	≤ 0.50%	2.0%	1.9%
	总降解产物	≤ 2.0%	5.1%	5.0%

[0167] 表5-比较例2多剂量包装的组合物

[0168]	组分	可接受的标准	稳定性 (40°C, <25% RH)
--------	----	--------	---------------------

		初始	1 个月	2 个月	
	克霉唑	90.0-115.0%	99.4	97.8	97.0
[0169]	咪唑	≤ 0.50%	<0.05	<0.05	<0.05
	(2-氯苯基)二苯基甲醇	≤ 0.50%	<0.05	<0.05	<0.05
	总降解产物	≤ 2.0%	<0.05	<0.05	<0.05

[0170] 可以看出,当不控制单一包装的组合物中的水含量时,观察到显著的降解,超过了可接受的水平(参见表3和4)。相比之下,当控制水含量时(参见表1和表2),稳定性符合关于组合物放置于多剂量容器中的接受标准(参见表5)。此外,当次级包装内的氧气含量控制在低于10%时(表2),稳定性能甚至改善更多。

[0171] 引用列表

[0172] -US20090011045

[0173] -US20150297588

[0174] -美国药典USP 41<71>无菌测试(第5984-5991页)

[0175] -美国药典USP 41(专题论文‘克霉唑外用溶液’)(第1044-1045页)

[0176] -美国药典USP 41<921>水测定(第6687-6692页)

[0177] 出于完整性的原因,本发明的各个方面在以下编号的条款中阐述:

[0178] 条款1.一种包装在吹填密封(BFS)容器中的单剂量药物或兽医用液体组合物,其中所述组合物包括治疗有效量的克霉唑或其药学或兽医学可接受的盐以及一种或多种药学或兽医学可接受的赋形剂或载体,条件是相对于组合物总重量,所述组合物的水含量等于或低于4重量%。

[0179] 条款2.根据条款1所述的单剂量组合物,其中相对于组合物总体积,克霉唑的治疗有效量为0.1重量%至5重量%。

[0180] 条款3.根据条款1-2中任一项所述的单剂量组合物,其中所述组合物包括增溶剂,所述增溶剂选自由以下组成的组:油、(C₄-C₂₈)脂肪酸的(C₁-C₁₈)烷基酯、甘油酯、多元醇及其混合物。

[0181] 条款4.根据条款3所述的单剂量组合物,其中所述增溶剂选自由以下组成的组:液体石蜡、轻质液体石蜡、摩洛哥坚果油、玉米油、棕榈油、椰子油、棉子油、花生油、菜籽油、葵花籽油、芝麻油、豆油、红花油、杏仁油、蓖麻油、橄榄油、油酸乙酯、油酸癸酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、异硬脂酸异丙酯、异硬脂酸异硬脂醇酯、乳酸肉豆蔻酯、辛酸三甘油酯、辛酸/癸酸三甘油酯、己酸三甘油酯、癸酸三甘油酯、月桂酸三甘油酯、月桂酸/辛酸/癸酸三甘油酯、乙二醇、二乙二醇、三乙二醇、聚乙二醇、丙二醇、二丙二醇、聚丙二醇、丁二醇、甘油、二甘油、聚甘油及其混合物。

[0182] 条款5.根据条款4所述的单剂量组合物,其中所述增溶剂为聚乙二醇。

[0183] 条款6.根据条款5所述的单剂量组合物,其中所述聚乙二醇选自由以下组成的组:PEG 200、PEG 300、PEG 400、PEG 600及其混合物。

[0184] 条款7.根据条款1-6中任一项所述的单剂量组合物,其中所述吹填密封(BFS)容器由选自由以下组成的组的热塑性聚合物制成:聚乙烯(PE)、低密度聚乙烯(LDPE)、高密度聚乙烯(HDPE)、聚丙烯(PP)及其混合物。

[0185] 条款8.根据条款1-7中任一项所述的单剂量组合物,其为无菌的。

[0186] 条款9.根据条款1-8中任一项所述的单剂量组合物,其中相对于组合物总重量,所述组合物的水含量等于或低于3重量%。

[0187] 条款10.一种次级包装,其包括一种或多种如条款1-9中所定义的包装在吹填密封(BFS)容器中的单剂量组合物。

[0188] 条款11.根据条款10所述的次级包装,其中相对于气体总体积,所述次级包装内的氧气含量等于或低于10体积%。

[0189] 条款12.根据条款10所述的次级包装,其中相对于气体总体积,所述次级包装内的氧气含量等于或低于5体积%或等于或低于2体积%。

[0190] 条款13.根据条款10-12中任一项所述的次级包装,其为铝箔复合外包装袋。

[0191] 条款14.根据条款10-13中任一项所述的次级包装,其包括惰性气体。

[0192] 条款15.根据条款10-13中任一项所述的次级包装,其中所述次级包装内不存在气体。